

IWAN AUGUSTO COLLAÇO

MODELO DE ASCITE EXPERIMENTAL

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

ORIENTADOR: OSVALDO MALAFAIA

CO-ORIENTADOR: CLÓVIS E. RÖHRIG

CURITIBA

1989

DEDICATORIA

Para Tania Maria e nossos
filhos, Juliana, Luciana e Pedro Augusto.

AGRADECIMENTOS

Aos professores MANOEL STENGHEL CAVALCANTI e PEDRO EMILIO CERQUEIRA LIMA NETO, ex-coordenadores da Disciplina de Cirurgia Geral e Anestesiologia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, a quem devo grande parte da minha formação médico-cirúrgica.

Ao professor CLOVIS EURICO ROHRIG, exemplo de médico, mestre e amigo que me iniciou nas atividades cirúrgicas e coorientou a execução dessa dissertação.

Aos professores e médicos da Disciplina de Cirurgia Geral pela amizade, apoio e orientação sempre presentes.

Ao professor OSVALDO MALAFAIA, coordenador do Curso de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica - Nivel Mestrado e Doutorado da Universidade Federal do Paraná, meu orientador, pela confiança, paciência e compreensão que fizeram possível a conclusão dessa dissertação.

Ao professor GIOCONDO VILLANOVA ARTIGAS, fundador do Curso de Mestrado em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná.

Aos Drs. EDUARDO ZAGONEL TORRES e JOSE GERALDO AUERSWALD CALOMENO, amigos e incentivadores pela importante participação na realização de etapas desta dissertação.

Ao professor ZACARIAS ALVES DE SOUZA FILHO pela utilização das dependências da Disciplina de Técnica Operatória e Bases da Cirurgia.

Aos professores GIOVANI LODDO E LUIZ CARLOS

UGLIANO pelos estudos de microscopia.

Aos estudantes de medicina MILTON MIRANDA SANTORO e LUIZ ROBERTO CASTRO SANTOS, pela participação espontânea na execução deste trabalho.

A Srta. MARLEI BENEDITA VIEIRA RIBEIRO, pelos excelentes trabalhos de datilografia.

SUMARIO

I	<u>INTRODUÇÃO</u>	01
1	OBJETIVOS DA PRESENTE DISSERTAÇÃO.....	07
II	<u>REVISÃO DA LITERATURA</u>	08
1	INTRODUÇÃO DIRETA DE LIQUIDO NA CAVIDADE PERITONEAL...	09
2	ATUAÇÃO DO FIGADO.....	10
3	ATUAÇÃO NA VIA BILIAR.....	13
4	ATUAÇÃO NAS VEIAS HEPATICAS.....	14
5	ATUAÇÃO NA VEIA PORTA.....	17
6	ATUAÇÃO NA VEIA CAVA INFERIOR.....	19
III	<u>ESCOLHA DE UM MODELO EXPERIMENTAL</u>	26
IV	<u>MATERIAL E METODOS</u>	29
1	SELEÇÃO DOS ANIMAIS.....	30
2	PREPARO PRE-OPERATORIO.....	30
3	TECNICA ANESTESICA.....	30
4	TECNICA OPERATORIA.....	31
4.1	Constrição por avaliação visual da veia cava inferior.	32
4.2	Constrição após medida do perimetro da veia cava inferior.....	32
5	CUIDADOS POS-OPERATORIO.....	33
6	PARAMETRO DE AVALIAÇÃO.....	34
V	<u>RESULTADOS</u>	40
VI	<u>DISCUSSÃO</u>	50
VII	<u>CONCLUSÕES</u>	54
VIII	<u>SUMMARY</u>	56
IX	<u>REFERENNCIAS BIBLIOGRAFICAS</u>	58

LISTA DE TABELAS

1	Tabela de peso Grupo A.....	44
2	Tabela de circunferência abdominal Grupo A.....	45
3	Tabela de peso Grupo B.....	46
4	Tabela de circunferência abdominal Grupo B.....	47

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1.	Campo operatório com identificação da veia cava.....	35
2.	Tempo cirúrgico da constrição por avaliação visual.....	36
3.	Aspècto final da constrição por avaliação visual.....	37
4	Técnica de mensuração do perimetro da veia cava.....	38
5	Aspècto final da constrição por anel.....	39
6	Distensão abdominal por ascite.....	48
7	Congestão hepática e esplênica após constrição da veia cava.....	49

RESUMO

RESUMO

O objetivo do presente trabalho foi produzir ascite experimental em cães, tendo como finalidade maior possibilitar o estudo de válvulas de derivação peritônio-jugular. A constrição da veia cava inferior foi realizada no segmento intratorácico logo acima do diafragma. No primeiro grupo foram operados 16 cães e foi feita constrição em torno de 50 a 70% do diâmetro da veia cava, utilizando-se fio cirúrgico de algodão, após avaliação visual. Neste grupo 11 cães morreram (69%); 2 cães não desenvolveram ascite até o 30. dia de pós-operatório e 3 cães demonstraram a presença de ascite. Os exames pós-morte demonstraram alterações hemodinâmicas, suficientes para justificar a alta mortalidade. No segundo grupo foram operados 15 cães, fazendo-se a constrição da veia cava através de anéis de alumínio, confeccionados durante o ato operatório, medindo exatamente a metade do perímetro da veia. Somente dois cães (13%) morreram. Os 13 cães sobreviventes desenvolveram ascite, clinicamente detectável. Os resultados demonstram que a constrição da veia cava após mensuração do perímetro é segura e efetiva na produção de ascite.

I. INTRODUÇÃO

I - INTRODUÇÃO

Conceitualmente ascite significa o acúmulo de líquido na cavidade peritoneal.

O termo ascite foi introduzido aparentemente por TREVISA, em 1398, e deriva da palavra grega "askos", significando uma mala. Evidências históricas indicam que os egípcios, em torno de 1500 A.C., já associavam a presença de líquido ascítico às doenças hepáticas. CELSUS, 20 AC, advogava a paracentese abdominal com finalidade de aliviar o sofrimento do paciente. PAULO de AEGINA (sete séculos antes de Cristo) tratava a ascite por drenagem através da introdução de um tubo de cobre na cavidade peritoneal, fatos citados por HYATT. (33)

As ascites são comuns às doenças hepáticas que alterem o parênquima hepático e/ou a circulação do território portal, e às doenças que comprometem o peritônio. Em nosso meio as causas mais frequentes de ascite são: cirrose hepática, esquistosomose, neoplasias, tuberculose e doenças cardíacas (1,56,64).

A patogenia e a fisiopatologia da ascite vêm sendo estudadas clinicamente e através de modelos experimentais. O conceito mecanicista da ruptura do equilíbrio das leis do Starling (73) é insuficientes para justificar os fenômenos envolvidos na formação da ascite. Outros fatores como a alteração na produção da linfa, a modificação na permeabilidade vascular, alterações da função renal, também participam na gênese da ascite.

Starling (73) sugeriu que existe um equilíbrio no intercâmbio entre o sangue e o espaço intersticial, que é controlado pela pressão sanguínea no capilar e a pressão oncótica do plasma. Desta forma quando a pressão hidrostática efetiva supera a pressão oncótica efetiva, no território portal pode formar ascite.

A hipoalbuminemia é um fator adjuvante na formação deste fenomeno, principalmente nos doentes com cirrose hepática. Neles, existe diminuição da síntese proteica e consequente diminuição da pressão oncótica; contudo a hipoalbuminemia pode ser exarcebada por diluição consequente a retenção de água e também pelo deslocamento dos líquidos do compartimento intravascular e extravascular. (56,65)

O aumento da pressão hidrostática, no síndrome de hipertensão portal, não é um fator predominante no aparecimento da ascite. Tanto é que a obstrução experimental da veia porta nem sempre, produz a ascite. Ela torna-se evidente somente após a produção de estado de hipoproteïnemia por plasmaferese. (80)

Paralelamente aos fenômenos anteriores, verifica-se uma intensa vasodilatação arterial esplâncnica, total ou setorial que condiciona um aumento significativo no aporte sanguíneo ao sistema porta. Consequentemente, há um aumento da pressão hidrostática nos capilares esplâncnicos e principalmente no fígado. Propicia-se, desta forma, o carreamento do líquido plasmático para o espaço intersticial, que ao lado do aumento do extravazamento de algumas proteínas, intensifica o volume da

circulação linfática.(5,65)

A linfa tem duas origens: hepática e intestinal. O sistema porta é o único que se origina nos capilares mesentericos e termina nos sinusóides hepáticos. Os sinusóides hepáticos constituem um sistema único e uno, em que os capilares funcionam como um conjunto de vasos comunicantes. Como o epitélio do sinusóide hepático apresenta um endotélio descontínuo, é altamente permeável às proteínas plasmáticas, mesmo sob a perfusão de baixa pressão hidrostática que lhe é característico. Desta forma o conteúdo proteico do líquido intersticial aproxima-se ao do plasma, o que determina um gradiente oncótico insignificante. Assim, discretas alterações na pressão hidrostática, aumentam o espaço intersticial de tal maneira, que promovem um aumento importante na resistência ao fluxo pós-sinusoidal. A consequência é um aumento da produção de linfa hepática, rica em proteínas. Quando a capacidade de drenagem linfática à circulação sanguínea sistêmica é ultrapassada, existe um acúmulo da linfa no interstício hepático. Após ultrapassar certos limites há um verdadeiro gotejamento da superfície hepática para a cavidade peritoneal (87,88,90).

Os capilares do trato digestivo e mesentérico são menos permeáveis às proteínas do que os sinusóides hepáticos. Um aumento na resistência pré-sinusoidal, produz maior extravazamento de água do que proteínas para o espaço intersticial mesentérico. O fluxo linfático aumenta, porém o seu conteúdo proteico é menor. Na parede intestinal, à semelhança do fígado, ocorre acúmulo de líquido intersticial, sempre que a vazão do sistema linfático excede a sua capacitância. Quando

atinge os limites superiores, esta linfa também escorre da superfície mesotelial do intestino, mesentério e retroperitônio. A ascite assim formada tem característica de um transudato (87,88,90).

Na cirrose, as frequentes alterações da função renal acham-se relacionadas com a produção de ascite. A retenção de sódio é a mais frequente anormalidade. E é atualmente considerada causa e não consequência da ascite. Em estudos complexos, bem conduzidos, demonstra-se que a retenção de água e sódio precede a formação da ascite. Alguns pacientes também apresentam alteração na excreção da água livre, levando algumas vezes à produção de hiponatremia (4,41,56,65). A insuficiência renal funcional (síndrome hepato-renal) é a alteração mais grave no paciente cirrótico com ascite. Estes, geralmente apresentam ascite refratária ao tratamento com diurético e falecem em curto espaço de tempo. As alterações anatómicas dos rins não justificam este tipo de falência funcional, pois quando transplantados voltam a ter função renal normal (69). Supõe-se que a causa imediata da insuficiência renal funcional é a vasoconstricção renal que diminui o seu fluxo sanguíneo e a taxa de filtração glomerular. Esta vasoconstricção pode ser promovida pelo aumento de noradrenalina plasmática, liberada como reflexo da diminuição do volume plasmático efetivo. Outros fenômenos neuro-humorais endógenos concomitantes têm grande importância: a redução da perfusão renal ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona. A renina é liberada pelo aparelho justa glomerular, levando a formação de angiotensina II, que induz o aumento na

produção de aldosterona pela córtex da suprarenal e, esta última, estimula a reabsorção de sódio pelos túbulos distais. A própria redução na perfusão renal estimula o sistema nervoso simpático que propicia a reabsorção de sódio nos túbulos proximais, alça de Henle e "nefron" distal. Alguns autores relatam que os pacientes cirróticos apresentam uma liberação deficiente de hormônio natriurético (3,4,56,65).

A produção renal de prostaglandinas E2 (PGE2) e prostaciclina estão aumentadas nos cirróticos, provavelmente como um mecanismo compensatório para antagonizar o efeito vasoconstritor ao nível do glomérulo, provocado pela angiotensina II, sistema nervoso simpático (catecolaminas) e do hormônio antidiurético. Na cirrose a manutenção da função renal, depende da capacidade das prostaglandinas intrarenais de bloquear a ação vasoconstritora neural e hormonal do rim (3,4,56).

Estudos recentes sobre o fator natriurético atrial, que é um potente vasodilatador e um polipeptídeo salurético, demonstram que os pacientes cirróticos apresentam um nível elevado desta substância, provavelmente em relação com a hipervolemia circulante (3,4,56).

Para um funcionamento normal da membrana peritoneal há necessidade de que a sua permeabilidade esteja normal. Processos patológicos peritoneais inflamatórios ou neoplásicos que comprometem os capilares sanguíneos, capilares linfáticos, interstício e mesotélio, podem condicionar aumento do líquido intersticial e derrame peritoneal (64).

A revisão da literatura mostra vários métodos

experimentais, na obtenção de hipertensão portal e ascite. Entre os apresentados, vários atuam sobre as mais diferentes estruturas anatômicas: fígado, veia porta, colédoco, veias hepáticas e diretamente na cavidade peritoneal. Algumas técnicas são altamente complexas, outras estão associadas a alto índice de mortalidade. Alguns métodos requerem lapatomia o que algumas vezes pode provocar aderências intestinais ou ainda alterar a composição do líquido ascítico pela presença de sangue ou fibrina.

Os estudos experimentais possibilitam a utilização de animais, como o cão, macaco, rato e gato. O cão é o animal que mais foi utilizado para a colocação de válvula de derivação da ascite.

1. OBJETIVOS DA DISSERTAÇÃO

A finalidade deste trabalho é apresentar um modelo experimental para a produção de ascite em cães. Este estudo se propõe a alcançar os seguintes objetivos: apresentar baixa mortalidade e morbidade do animal de experimentação, simular uma ascite volumosa intratável clinicamente, poder estudar as alterações metabólicas e hemodinâmicas, e principalmente possibilitar o estudo de válvula de derivação peritônea-venosa. Além disso ser um modelo facilmente reprodutível e economicamente viável.

II REVISÃO DA LITERATURA

II. REVISÃO DA LITERATURA

A produção de ascite experimental, com a finalidade de estudar a origem do líquido ascítico, sua composição e dinâmica, foi amplamente pesquisada, ocorrendo o primeiro relato, em torno de 1728 por LOWER, citado por STARLING (73). As técnicas iniciais consistiam na introdução direta de líquidos na cavidade peritoneal. Posteriormente surgiram métodos que lesavam o parênquima hepático e outros que faziam constrição de estruturas anatômicas como veia cava, veia porta, veias hepáticas e vias biliares.

1. INTRODUÇÃO DIRETA DE LÍQUIDO NA CAVIDADE PERITONEAL

Antigos pesquisadores produziam ascite artificial, pela introdução de várias soluções na cavidade peritoneal. Observaram que a introdução de líquido, hipotônico ou hipertônico, provocava um ajustamento osmótico, com tendência a igualar a osmolalidade do plasma, antes da absorção. Deste modo a ascite era fugaz, e a possibilidade de estudo limitada ao balanço dos fluidos entre espaço peritoneal e sistema circulatório (82).

GUZMAN e col (27) em 1986, para testarem a efetividade de válvulas de derivação venoperitoneal, provocam ascite artificial, através da introdução na cavidade peritoneal, de cães, de uma solução de Ringer lactato a 2,5%. A solução é introduzida por um catéter, com uma extremidades posicionadas no subcutâneo que possibilita a introdução do líquido, na medida em que a válvula permite a drenagem.

Em 1981, GYSIN e FANDEUR (28) determinaram a produção de ascite em uma espécie de macaco (Saimiri sciureus) introduzindo periodicamente, através de punções abdominais, de uma substância conhecida por "FREUND'S adjuvant", que provoca uma irritação mesotelial. Este método foi originalmente desenvolvido para ratos.

Estes procedimentos são passíveis de alterar a anatomia da cavidade abdominal, podendo prejudicar o funcionamento de válvulas de derivação peritônio venosa.

2. ATUAÇÃO NO FIGADO

Métodos que promovem lesão hepática com formação de cirrose ou fibrose foram amplamente empregados.

ROUSSELOT (66) em 1939, através da laparotomia, periodicamente injetava nas veias esplênica de cães, partículas de sílica em uma suspensão salina, na dose média total de 6 g por cão. Este processo provoca fibrose hepática, esplenomegalia e ascite secundária. VOLWILLER (79) injetava até 10 g da mesma substância, num ramo da veia mesentérica superior, perto do apêndice vermiforme. Ambos pesquisadores submeteram cada cão, há no mínimo 3 laparotomias, e a ascite foi um fenômeno que ocorreu na metade dos cães operados, num prazo não menor de 2 anos. As alterações fibróticas do fígado só começavam a ocorrer discretamente com 10 meses de evolução. No rato, este processo é bastante acelerado, ocorrendo fibrose extensa em torno de 6 meses. A lesão hepática assemelha-se a causada pelo *Schistosoma mansoni* (84).

Em 1947 CAIN e col (15) e NIX e col (55), utilizaram uma substância hepatotóxica, o tetracloreto de carbono, capaz de produzir cirrose hepática e consequentemente ascite. Ventilavam em ambiente fechado, 20 mg deste composto por litro de ar, durante 6 horas, 3 vezes por semana. O aparecimento da ascite ocorreu, cerca de 5 meses após a exposição inicial.

Em 1975 MAZZACA (51) conseguiu produzir ascite em ratos empregando fenobarbitona e tetracloreto de carbono. Uma solução de 1 g de fenobarbitona por litro de água comum, era oferecida aos ratos, junto com os alimentos. O tetracloreto de carbono na dose de 0,1 ml/100 mg por quilo de peso mais a mesma quantidade de parafina derretida era injetada por via subcutânea, 2 vezes por semana. A ocorrência de ascite só foi notada em torno de 12 semanas após o início do emprego das drogas.

TAYLOR. (76), em 1957, usando uma suspensão de silicone, conseguiu necrose aguda do fígado e cirrose. Puncionando uma veia de grosso calibre de uma alça intestinal, injetava o silicone, o qual alcançava o fígado, através do sistema porta. A desvantagem do método é requerer várias laparotomias. Tres ou 4 cães foram operados mais de 12 vezes para a introdução endovenosa da suspensão de silicone. O índice de mortalidade foi de 50%. A ascite ocorreu somente após 2 anos da primeira injeção.

MADDEN (45) e colaboradores em 1970 desenvolveram um modelo experimental em cães utilizando a dimetilnitrosamina que induz cirrose hepática e ascite. Os cães

recebiam por via oral doses fracionadas desta substância no espaço de oito semanas. Alguns animais desenvolveram ascite intratável clinicamente. Este agente é extremamente hepatotóxico e potencialmente carcinogênico. O manuseio desta substância requer extremos cuidados, sendo necessária a utilização de equipamentos de proteção: luvas, máscaras especiais, aventais e outros. Tornou-se um modelo frequentemente utilizado, por assemelhar-se muito à cirrose de LAENNEC do homem, propiciando o estudo de vários aspectos desta afecção (41,42,43,44,53).

A cirrose também foi conseguida, em ratos, como decorrência de fibrose e cirrose hepática, após serem submetidos a dietas especiais; rica em gordura, pobre em proteínas, deficiente em colina e outros aminoácidos (26,50,81). Em cães, a fibrose hepática foi conseguida por GILLMAN e CHAIKOFF (26) submetendo os cães, a uma pancreatectomia parcial, tireoidectomia total e hipofisectomia, associada, à dieta pobre em proteína e rica em álcool. Apesar da lesão hepática, bem demonstrada, estes trabalhos não relatam o aparecimento da ascite.

WARREN e DE WITT (83) em 1958, conseguiram produzir, hipertensão portal intrahepática em ratos. Estes animais eram expostos, individualmente, a 100 furco cercária de *Schistosoma mansoni*. Os vermes se desenvolviam no sistema portal, eliminando os ovos que se alojavam nos parênquima hepático, causando fibrose. Metade dos ratos assim estudados, desenvolveram hipertensão portal e varizes de esôfago, sem contudo apresentarem ascite.

A irradiação externa do fígado, provocando lesão hepática do tipo fibrose foi estudada por BOLLIGER e INGLIS, (7) em 1933, usando doses repetidas de 1.800 a 5.250 rads. A ascite é de ocorrência tardia, seguida de insuficiência hepática e com alta taxa de mortalidade.

HAHN e colaboradores (29) em 1951, usaram ouro coloidal radioativo, na dose média de 80 mC. Os cães desenvolveram ascite aproximadamente 6 semanas após a última injeção do ouro coloidal.

3. ATUAÇÃO NA VIA BILIAR

BOLLMAN (8) em 1928, foi o primeiro pesquisador a relatar o aparecimento de ascite após ligadura do ducto hepático comum, e aumento do líquido ascítico após a instituição de dietas hiperproteicas.

Em 1964 GLIEDMAN e col. (26), relataram que a ligadura e secção do hepático comum é mais eficiente para provocar a ascite em cães do que a simples ligadura. Observaram também que o aparecimento mais precoce e em maior quantidade do líquido ascítico estava diretamente relacionado com o maior desarranjo vascular intrahepático, o qual promove obstrução ao fluxo sanguíneo. Os cães levavam em média 8 semanas para apresentarem ascite visível. Em trabalho, mais recente, estes autores associaram uma derivação porto-cava. Os cães que desenvolveram ascite, apresentavam obstrução da anastomose (77)

NIELUBOWICZ e col. (54), usando anéis de

plásticos, promoviam a constrição do ducto hepático comum. Esta constrição variava de 50 a 70%, da luz do ducto biliar. A ascite ocorria de 6 a 31 semanas em 80% dos cães estudados, além de apresentarem outros sinais de hipertensão portal.

4. ATUAÇÃO NAS VEIAS HEPATICAS

Vários autores propuseram a ligadura das veias hepáticas, na tentativa de provocar hipertensão portal sem alterar as medidas pressóricas da veia cava inferior.

O primeiro relato data de 1911, em trabalho publicado por WINTERNITZ, onde o pesquisador não demonstrou alteração hepática, citado por ARMSTRONGS e RICHARDS (2). Em 1925 SIMONS e BRANDES (72), descreveram um método, para a produção de hipertensão portal, em cães, sem interferir no fluxo sanguíneo da veia cava inferior. Os autores promoviam, a obstrução sanguínea, usando uma sonda de borracha que envolvia todos os ramos da veia hepática, ao nível da desembocadura da veia cava inferior. Este método no entanto, quando adotado por outros pesquisadores, não foi tão eficiente e constatou-se o englobamento da veia cava, com alta mortalidade (34).

ARMSTRONG e RICHARDS (2) em 1944, introduziram variações táticas no método, realizando ligaduras mais individualizadas dos ramos da veia hepática. Dos 9 cães operados, 6 morreram por ligadura inadvertida da veia cava inferior ou por ligadura total dos ramos da veia hepática. A ascite só se manifestou em um cão sobrevivente.

Em 1946 KERSHNER (34), apresentava um detalhado estudo anatômico das veias hepáticas no cão, ressaltando o relacionamento destes vasos com a veia cava, na sua porção intra hepática. Este estudo determinou a impossibilidade anatômica de não incluir a veia cava quando se faz a ligadura em massa das veias hepáticas conforme preconizavam SIMMONS e BRANDS (72).

CROSS e col. (19) em 1953, descreveram a técnica da ligadura individualizada dos ramos da veia hepática, através de toracofrenolaparotomia. A combinação deste procedimento com uma derivação porto-cava latero-lateral manteve os cães vivos, sendo o primeiro relato da sobrevivência de cães após a ligadura das veias hepáticas. Concluíram eles, que a derivação porto cava, previne a congestão hepática e esplênica, servindo como via retrógrada de escape, evitando desta forma os óbitos. Embora o propósito desta pesquisa fosse evitar a hipertensão portal e suas consequências, a ascite fez-se presente em 50% dos animais.

A introdução de uma cânula de polivinil siliconizada no interior da veia cava inferior, a qual era fixada ao nível da desembocadura das veias hepáticas, foi proposta por KLING e ALLEN (35) em 1958. A presença da cânula promovia uma fibrose local com obliteração de algumas veias hepáticas. A mortalidade foi em torno de 70%, ocorrendo a maioria nas primeiras 48 horas, por oclusão venosa aguda das veias hepáticas ou por formação de trombos na cânula. A ascite foi relatada em somente 30% dos animais operados Resultados bastante semelhantes

foram obtidos por ORLOFF e col. (58).

O modelo experimental mais aceito pela sua padronização e que atua sobre as veias hepáticas foi o desenvolvimento por ORLOFF e col., (60) em 1963. Os cães eram submetidos a uma toracofrenolaparotomia direita, com ligadura de todos os ramos menores da veia hepática superior. O grau de constrição da veia hepática superior era monitorizado pelo nível da pressão venosa portal. Quando a constrição da veia hepática superior resultava numa elevação da pressão portal entre 193 a 234 mm. solução salina, 92% dos animais em um grupo e 100% dos cães em um outro grupo desenvolveram ascite maciça. Quando a pressão portal ultrapassava 240 mm. de solução salina todos os cães iam a óbito em choque como consequência da congestão hepática e esplâncnica. Quando a pressão portal ficava em níveis inferiores a 190mm. solução salina nenhum animal desenvolvia ascite. Estes métodos apresentaram alta mortalidade e demorado manuseio da cavidade abdominal (59,61).

Estes mesmos pesquisadores propuseram o emprego de um constritor externo, com finalidade de conseguir ascite controlada e gradual. O constritor externo, feito de polietileno, tinha sua extremidade externa localizada no subcutâneo, ao nível da região posterior do flanco direito e sua extremidade interna envolvendo a grande veia hepática superior. Sob anestesia local, a extremidade externa era resgatada, e promovia-se a constrição da veia hepática superior. Esta manobra era repetida tantas vezes quanto necessárias para o aparecimento da ascite. As alterações hemodinâmicas queda de pressão: arterial (PA e taquicardia) eram controladas por uma maior ou menor

constrição. Foram operados 88 cães; os 37 cães sobreviventes desenvolveram ascite (57).

5. ATUAÇÃO NA VEIA PORTA

O procedimento mais lógico para a formação de ascite, seria o atuar sobre a veia porta na tentativa de provocar hipertensão portal. As intervenções se tornaram mais complexas a partir da constatação que a simples ligadura, total ou parcial da veia porta, não era suficiente para o aparecimento de ascite; ao mesmo tempo que o índice de mortalidade, dos animais de experimentação, era muito alto.

A ligadura total e em um só tempo, da veia porta do cão, gato e rato, resulta na morte destes animais, dentro de 20 a 30 minutos, após a intervenção. O óbito é consequência do choque hipovolêmico que segue a sequestração venosa no território esplancnico (63,69,85). A ligadura aguda da veia porta em macacos, foi pesquisada por MILNES e CHILD III (17,18,52), que verificaram a sobrevivência destes animais, mesmo após a ligadura total, graças a presença de derivações naturais das veias do intestino e do retroperitônio que se comunicam com a circulação sistêmica. Não observaram o aparecimento de ascite. A ligadura da veia porta no homem também é possível, provavelmente também pela presença de derivações naturais (17,18,69).

A ligadura total da veia porta, em 2 tempos, foi proposta por DRAGSTED (21), em 1931. Ele usou como animais de

experimentação: o cão gato, cobaia e rato. A ligadura total era efetuada 3 semanas após a contração parcial. Os animais sobreviveram, porém o autor não relata o aparecimento de ascite (1931 p).

KUNKEL (37), em 1949, produziu ascite em ratos, após a ligadura parcial da veia porta, reduzindo a luz do vaso a 1/4 do seu diâmetro. A ascite ocorreu em 69% dos ratos. A ascite já era evidente no 2. dia de post operatorio e desaparecendo em torno do 10 dia. A ligadura total, em dois tempos, da veia porta não propiciou o aparecimetno de ascite.

VOLWILER (78,80) e SCHILLING (67) descreveram um modelo em cães, em que envolviam isoladamente a veia cava inferior em seu segmento abdominal e a veia porta com tiras de celofane. Este material provoca uma reação fibrosa periflebitica, causando uma progressiva diminuição da luz das veias, em torno de 1/4 do diâmetro original. A ascite só ocorria após conseguirem hipoprotenemia, através da plasmofereese.

A obstrução isolada da veia porta, por anéis de tântalo e polietileno, foram publicadas por PECK (63) e STONE (74). A veia porta, era envolvida com anéis destas substâncias e notava-se o aparecimento de fibrose periflebitica que determinava obstrução parcial e gradativa da mesma. Este processo ocorria em torno de 3 a 4 semanas. Não houve incidência de ascite e manutenção da pressão portal persistente. Os pesquisadores concluíram que a pressão portal com ascite pode ser produzida com maior frequência pelo bloqueio venoso, intrahepático ou suprahepático e não pela oclusão portal infrahepática.

A produção de fistula arteriovenosa, entre a veia porta e as artérias: aorta, hepática e renal, não elevaram a pressão portal permanente, nem propiciaram o aprarecimento de ascite. É um procedimento de alta mortalidade, sendo a necrose hepática por congestão sanguínea a causa mais importante (68,76,85). O melhor resultado é descrito por WITTE e col (86), que conseguiram provocar hipertensão portal e ao mesmo tempo sustentá-la. Estes autores anastomosaram um segmento de jugular entre a aorta abdominal e a veia porta. Acima da anastomose associaram uma constrição da veia porta, até conseguir-se a hipertensão portal desejada. A ascite foi uma consequência secundária.

6. ATUAÇÃO NA VEIA CAVA

LOWER, em 1728, foi o primeiro autor a relatar a possibilidade da produção de ascite em animais, após a constrição da veia cava inferior na sua porção torácica logo acima do diafragma citado por STARLING (73).

Em 1894, STARLING (73), demonstrou que a ligadura da veia cava inferior, acima das veias hepáticas, promovia o aumento do fluxo linfático ao nível do ducto torácico, sendo o fígado a fonte principal deste aumento.

Nas primeiras décadas deste século, BOLTON individualmente ou em colaboração com outros pesquisadores, de maneira ocasional e depois intencionalmente, contribuiu valiosamente para o entendimento das fontes da ascite e no

desenvolvimento de um modelo experimental. Na pesquisa inicial de 1903, BOLTON (9) promove a constrição parcial do pericárdio de gatos, com uma alta mortalidade operatória e sem muito sucesso no aparecimento da ascite nos animais sobreviventes. Em trabalhos posteriores, estes mesmos autores usam a constrição da veia cava inferior na porção supradiafragmática. Observaram que a morte dos gatos, ocorriam em poucas horas após o ato operatório, decorrente da constrição total da veia cava. Relatam o aparecimento da ascite após a ligadura parcial da veia cava; ascite esta que duravam em média 3 meses, quando era absorvida pelo desenvolvimento da circulação colateral. Notaram estagnação venosa no fígado, com necrose e degeneração celular. Referem-se a um aumento na produção de linfa, acúmulo de linfa no fígado e a transudação desta linfa através da cápsula hepática (10,11,12,13,15).

WHIPLE e SPERRY, 1909, procuraram estudar as alterações hepáticas, após a ligadura da veia cava e notaram o aparecimento de ascite. Este fenômeno desaparecia após a liberação do vaso. Como as alterações hepáticas não se mostraram significativas, o método foi abandonado, sendo a ascite de caracter incidental e o trabalho foi interrompido, citado por MCKEE (47).

Em 1930, ZIMMERMAN e HILLSMAN (91), em uma série de cães, usaram tiras de alumínio como agente constritor da veia cava. Neste estudo demonstraram que a simples obstrução do fluxo sanguíneo era responsável por necrose hepática, tanto mais extensa quando maior foi a obstrução mecânica ao fluxo da veia

cava inferior. As alterações de reparação hepática eram rápidas, progredindo para fibrose centro lobular e com importante distensão dos sinusóides subcapsulares. Concluíram que a fibrose central ocorre sem o fator infecção devido uma proliferação ativa do tecido conectivo.

KERSHNER e colaboradores (34) em 1946, fizeram um estudo anatômico detalhado do segmento intra-hepático da veia cava e das veias hepáticas. Descreveram um procedimento, em 3 estágios, para a produção de ascite: a) ligadura da veia cava inferior logo acima das veias renais; b) secção da veia ao nível da ligadura inicial, algumas semanas após a primeira intervenção; c) constrição em torno de 70 a 80% do segmento supradiafragmático da veia cava. O método apresentou um alto índice de mortalidade.

Os primeiros pesquisadores a sistematizarem o método de produção de ascite pela constrição da veia cava na porção supradiafragmática foram McKEE e colaboradores. Eles usavam anéis de alumínio para fazer constrição da veia cava em torno de 50% a 70% do diâmetro, após medidas do diâmetro da veia. Usam o termo "plasmaferese interna" para conceituar a transferência das proteínas corpóreas e plasmáticas para o líquido ascítico. Pesquisaram também a importância da ingestão de proteínas e cloreto de sódio com o nível de desnutrição, com a quantidade e composição do líquido ascítico. A ascite ocorria clinicamente em torno de 15 dias (47,48,49).

O celofane foi usado como material constritor por, WOLLWILLER, (78) NIX e col. (51), , por ser material que promove fibrose periflebitica. Relatam aparecimento da ascite em

média 3 semanas após a constrição de 50% da veia cava. HYATT e colaboradores (32) envolviam os anéis de alumínio também com celofane. PARSSON e HOLMAN, usavam fita umbilical para comprimir a veia (62).

BERMAN e colaboradores (6) reproduziram vários métodos experimentais de produção de ascite em cães. Verificaram ser a constrição da veia cava inferior no seu segmento intratorácico o mais efetivo. Usavam fitas de polietileno de 1/4", seguros por 2 pontos de seda. Todos os cães quando submetidos a constrição da veia em torno de 50% do seu diâmetro, produziram ascite na quantidade de 2.000 a 3.000 ml, após 2 semanas de evolução. Observaram também que a ligadura da veia porta e a interrupção do suprimento arterial ao fígado e baço, diminuía consideravelmente a ascite. Na mesma linha de pesquisa LAUFMAN e col., concluíram que a constrição parcial da veia porta, determinava uma lentidão na formação da ascite. Porém, observaram que nos cães com ascite previamente formada, a ulterior ligadura parcial da veia porta não modificava a quantidade e formação de ascite (38,39).

Com o objetivo de determinar o local exato da produção de ascite alguns autores propuseram a transposição do fígado para a cavidade torácica com constrição da veia cava inferior. Estes estudos demonstraram a formação de líquido intratorácico, da mesma natureza que o ascítico e, não no interior da cavidade abdominal (24,46).

A constrição total da veia cava inferior acima do diafragma em dois tempos, foi proposto por DRAPANAS e col (22). Entre 3 a 6 semanas após a constrição parcial, os cães

eram submetidos a nova toracotomia e efetuava-se a constrição total. A quantidade de ascite foi maior naqueles cães submetidos a constrição total.

Além da produção da ascite, alguns pesquisadores, associavam procedimentos capazes de prevenir o seu aparecimento, após a constrição da veia cava. DUMONT e MULHOLLAND (23), drenavam o ducto torácico, com cânulas de teflon, para o esôfago. Esta derivação impedia a formação da ascite nos cães, pois o ducto torácico era desviado funcionalmente da veia subclavia. ZOTTI e col. (92), promoviam anastomose linfaticovenoso, entre o ducto torácico e a veia ázigo, conseguindo desta forma mudar a evolução da ascite. Quando esta anastomose era efetuada juntamente com a constrição da veia cava, os cães não desenvolviam ascite e quando a anastomose era efetuada em cães já com ascite, esta ascite era capaz de involuir.

HASTBACHA e KALIMA (31) propuseram a obstrução venosa linfática combinadas, através de uma toracotomia direita. Após promoverem constrição de 1/3 da veia cava inferior associaram a ligadura e secção do ducto torácico e de todos os seus ramos, localizados acima do diafragma. Os segmentos distais dos ductos seccionados eram esclerosados com a finalidade de impedir a recanalização. Relatam o aparecimento de ascite já no 1 dia de pós-operatório e sua persistência durante o período em que os cães estiveram sob observação. Estes resultados não foram repetidas por outros pesquisadores que criticam o alto índice de mortalidade (30).

Alguns autores criticaram o alto índice de mortalidade e também alto índice de insucesso na produção de ascite, levando-os a promoverem alterações de ordem técnica e tática. LEE (40) em 1958, convencido da existência de uma grande variação na circunferência da veia cava nos cães, propôs a mensuração cuidadosa do vaso e posterior confecção de um anel constritor de polietileno, baseado nas medidas encontradas. Desaconselhava o uso de anéis previamente confeccionados e com medidas padrões. Relatou os seguintes resultados: constrição de circunferência a $1/2$ desenvolvimento de ascite em todos os cães dentro de 3 a 4 semanas sem mortalidade alguma; constrição a $1/4$ morte de todos os cães em 4 horas; constrição a $1/3$, morte dentro de 6 horas; quando a circunferência era reduzida a $2/3$ os cães não desenvolveram ascite até um prazo de observação não menor que 6 meses. CASTRO e col. (16) em 1981, propuseram cuidados anestésicos e controle nas alterações hemodinâmicas para diminuir o índice de mortalidade. Preconizam a associação de uma laparotomia, e cateterização de uma veia ileal a fim de medir a pressão ileoportal. A constrição da veia cava intratorácica variava de 50 a 80%, na dependência da monitorização das pressões venosas ao nível de cava superior, cava inferior, veia porta e pressão arterial. A variação arterial máxima aceitável era de 20 a 30 mm Hg.

HASHMONAI e col (30), buscando uma técnica mais simples e eficiente, propuseram a utilização de um constritor externo, de maneira que a veia cava pudesse ser comprimida, agindo-se fora da cavidade torácica. A veia cava

inferior era enlaçada por um mecanismo que consistia de um fio longo de sutura e 2 tubos de polietileno, correndo um por dentro do outro. A extremidade externa do constritor era posicionada no subctâneo, junto a incisão torácica. Sob anestesia local esta extremidade era resgatada e repetidas constrições eram feitas gradativamente, de 3 em 3 dias, até que houvesse o aparecimento da ascite. Relatam a ocorrência do ascite em todos os cães, sem mortalidade.

A eficácia do método foi comprovada, quando reproduzido por outros pesquisadores, em estudo relacionados à origem da linfa (75,89), estudo da derivação porto-cava (20,71) e estudo da junção subclavia-ducto torácico (70).

III. ESCOLHA DO MODELO EXPERIMENTAL

III ESCOLHA DO MODELO EXPERIMENTAL

A revisão da literatura especializada permite a verificação de vários modelos experimentais que possibilitam a produção de ascite. Os diversos modelos, alguns bastante antigos, traduzem o interesse pelo assunto, devido principalmente à associação da ascite com as afecções hepáticas e a complexidade de sua fisiopatologia.

Dentre as finalidades deste estudo, ressaltamos que o modelo deve possibilitar a implantação e o estudo experimental de uma válvula de derivação jugulo-peritoneal. Esta válvula poderá ser utilizada em pacientes portadores de ascite intratável clinicamente.

O animal escolhido foi o cão, por ter porte adequado para a colocação de válvulas de tamanho aproximado às usadas no ser humano.

O modelo canino, que mais assemelha-se aos pacientes ascíticos, portadores de cirrose de LAENNEC, é o desenvolvido por MADDEN e col (45). Os autores induzem a cirrose hepática oferecendo por via oral, em doses fracionadas, a dimetilnitrosamina que é uma substância hepatotóxica. Esta substância promove lesão hepática, que gradualmente é substituída por tecido fibroso, ocorrendo a seguir desarranjo estrutural à semelhança cirrose de LAENNEC. A desvantagem do método é o poder carcinogênico desta substância, devendo ser manuseada com extremo cuidado, adotando-se equipamentos de proteção: luvas,

máscaras especiais e aventais. Também a ascite não é um fenômeno comum à todos os animais induzidos, ocorrendo somente após oito semanas da exposição à dimetilnitrosamina.

McKEE e col. (47) em 1948, foram os primeiros pesquisadores a divulgarem o método experimental, que faz a constrição parcial da veia cava inferior na sua porção intratorácica. Este método foi consagrado ao mesmo tempo que variações foram introduzidas com a finalidade de aperfeiçoar ou adequar o método às necessidades de cada estudo. Este modelo e outros, que provocam um bloqueio supra hepático, reproduzem os fatores mecânicos envolvidos na formação da ascite.

Além da simplicidade técnica o método parece adequar-se a testar válvulas de derivação, pois incisão torácica, tem vantagem em relação à incisão abdominal em não promover aderências intra-abdominais capazes de septar a ascite e prejudicar a avaliação da funcionalidade das válvulas. A ascite é de aparecimento precoce e em grande quantidade já no 15 dia de post-operatório. Existe o desaparecimento espontâneo da ascite, em geral após 3 meses, pelo surgimento de circulação colateral. O intervalo de existência entre a operação e o aparecimento deste fenômeno é suficiente para testar-se a funcionalidade das válvulas.

Tomou-se como fundamento, o trabalho de LEE (40) em 1958, que preconiza a mensuração da veia cava inferior e constrição de 50 % da sua circunferência.

IV. MATERIAL E METODOS

IV MATERIAL E METODOS

1. Seleção dos animais

Foram operados 31 cães mestiços, do Canil da Prefeitura Municipal de Curitiba, pesando entre 5,7 a 10,20 de ambos os sexos. Os animais foram escolhidos adotando-se o critério de saúde aparentante, clinicamente definido pelo veterinário responsável pela instituição fornecedora dos cães. Todos os animais receberam vacinação anti-rábica preventiva e foram desverminados usando-se mebendazol na dose de 2mg por quilo de peso por dia, durante 3 dias consecutivos.

2. Preparo pré-operatório

Os cães foram submetidos a regime de jejum absoluto nas 12 horas que antecederam o ato operatório. Imediatamente antes do ato operatório procedia-se a tricotomia, do hemitórax direito. A veia cefálica do membro anterior direito, era cateterizada e perfundida com soro glicosado a 5%.

3. Técnica anestésica

Usou-se a anestesia geral com respiração assistida em todos os cães. Foram usadas como drogas pré-anestésicas Acepromazina 0,2%, na dosagem de 0,1 mg por quilo de peso, por via endovenosa e sulfato de Atropina na dosagem 0,022 mg por quilo de peso por via subcutânea. Na indução anestésica

foi utilizado Tiopental sódico (Thionembutal) a 2,5% na dosagem de 10 mg por quilo de peso por via endovenosa. Todos os animais foram entubados endotraquealmente e a manutenção anestésica foi feita através da vaporização de éter sulfúrico, usando-se um vaporizador tipo Universal acoplado a um vaporizador marca Takaoka.

4. Técnica Operatória

Os cães foram colocados em decúbito lateral esquerdo. Foi utilizado um coxim, de tamanho variável de acordo com o porte do animal, colocado sob a região toraco abdominal, com a finalidade de alargar os espaços intercostais contralateral.

Antissepsia da região com álcool iodado e colocação de campos operatórios.

O acesso foi realizado por incisão torácica direita, no 6. ou 7. espaço intercostal direito, com comprometimento da pele, tecido celular subcutâneo e fâscia externa. O músculo grande dorsal foi seccionado transversalmente. As interdigitações do músculo serrátil anterior foram separadas e seccionado o músculo intercostal com exposição e aberturas da pleura. Colocação de afastador autostático, tipo FINOCHIETTO de 15 cm, com afastamento gradativo dos arcos intercostais evitando provocar fraturas. O lobo inferior do pulmão foi afastado no sentido craneal e a veia cava inferior foi dissecada no seu trajeto extra pericárdico, tomando-se o cuidado de isolar e preservar o nervo frênico.

4.1 CONSTRIÇÃO POR AVALIAÇÃO VISUAL DA VEIA CAVA INFERIOR GRUPO A

Após a avaliação visual do diâmetro da veia cava inferior, foi provocada a constrição visual de 50 a 70%, através da ligadura parcial da veia, com fio de algodão 00.

4.2 CONSTRIÇÃO APOS MEDIDA DO PERIMETRO DA VEIA CAVA INFERIOR GRUPO B

O primeiro passo foi a mensuração do perímetro externo da veia cava.

Um fio de algodão, marcado com um nó na parte central, como ponto de reparo, foi passado com cuidado ao redor da veia cava, sem contudo comprimi-la. O ponto de encontro do nó, com o outro cabo de fio, foi pincçado e reparado. Desta maneira o segmento de fio situado entre os dois pontos de reparo (nó e ponta de pinça) representava o perímetro externo da veia. Esta manobra foi repetida 3 vezes consecutivamente obtendo-se uma medida final através da média aritmética.

Tiras de alumínio, previamente esterilizadas, medindo 1 cm de largura por 1 mm de espessura e comprimento variável, foram cortadas na medida correspondente a metade do perímetro encontrado. A forma circular da peça, foi conseguida com o auxílio de pinças hemostáticas. Os anéis assim confeccionados equivaliam a 50% do perímetro da veia cava.

O anel, parcialmente aberto, foi colocado envolvendo a veia cava, tomando-se a seguir o cuidado de não prender a parede da veia ao fazer-se o fechamento do anel com auxílio de uma pinça forte.

Em ambos os grupos a incisão cirúrgica foi fechada por planos. Os arcos costais foram aproximados através de pontos separados de catgut n. 1. Os planos musculares foram fechados com sutura separada empregando-se catgut agulhado n. 0 simples. A pele foi fechada com pontos separados de algodão.

Para a correção do pneumotórax operatório foi adotado o seguinte procedimento: passagem de uma sonda nasogastrica n. 12, através da musculatura do espaço intercostal imediatamente abaixo da incisão cirúrgica e exteriorização da mesma por uma contra incisão inferior, após percorrer aproximadamente 8 cm de trajeto no subcutâneo. Esta manobra foi efetuada antes de iniciar-se o fechamento da toracotomia. A sonda torácica foi acoplada a um aspirador e, no período compreendido entre a confecção do 1. plano de sutura e a recuperação de todos os reflexos do cão. O aspirador foi acionado em períodos intermitentes até ter-se a certeza, através de ausculta torácica, da expansibilidade pulmonar. A seguir a sonda torácica foi retirada, e o orifício de saída fechado através da aproximação dos cabos dos fios de sutura prévia.

As feridas cirúrgicas foram protegidas com curativo oclusivo (gase e esparadrapo).

5. CUIDADO POS-OPERATORIO.

Os cães permaneceram em hospital veterinário, confinados em acomodações apropriadas e individuais. Foram administradas 3 doses de penicilina procaina 400.000 UI, em intervalos de 12 hora, sendo a primeira dose aplicada uma hora antes do início da operação.

A dieta adotada foi ração balanceada misturada com sobras alimentares selecionadas, sendo livre a oferta de água. Diariamente era tomado a temperatura do cão e pesagem no 10. e 20. dia. Os pontos da pele eram retirados no 7. e 8. dia do pós-operatório.

6. Parâmetro de avaliação.

A formação de ascite e a presença do líquido ascítico foram monitorizadas pelo seguintes parâmetros:

- a) - ganho de peso
- b) - aumento de circunferência abdominal
- c) - palpação e percussão abdominal ("sinal de piparote" e mudança de macicez com a variação de decúbito)
- d) - punção abdominal.

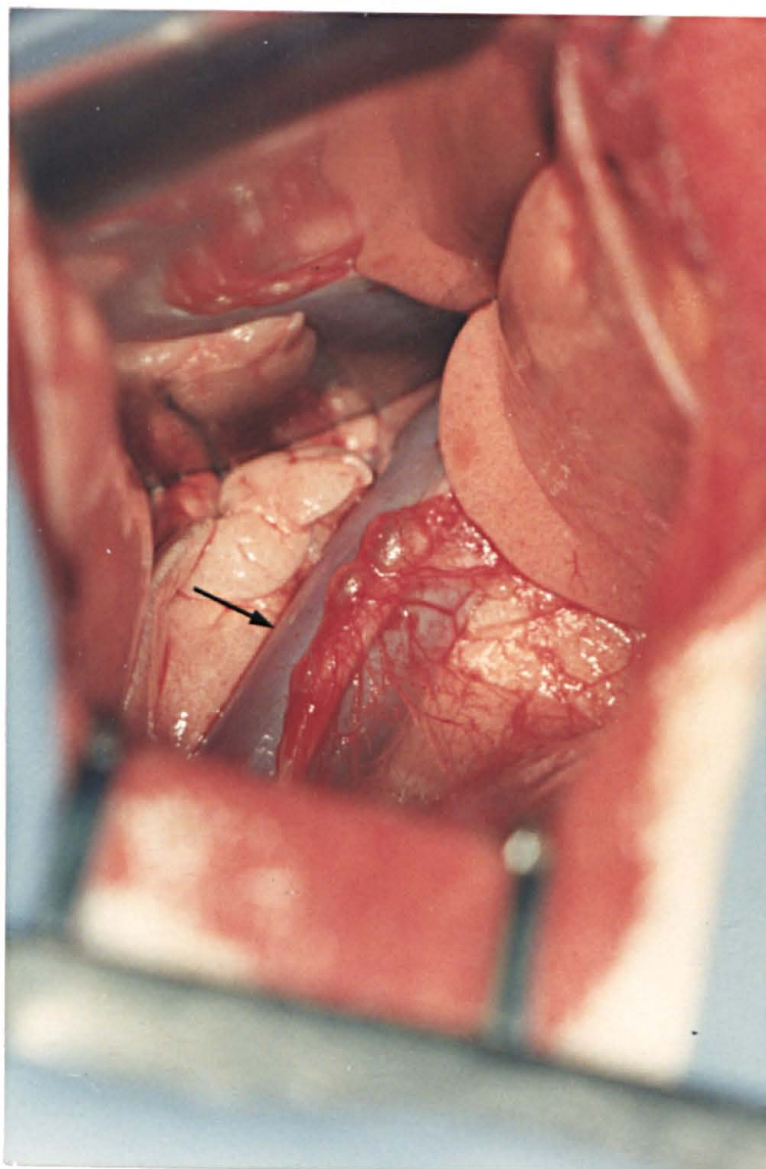


ILUSTRAÇÃO I. Campo operatório com identificação da veia cava, apontada pela seta.



ILUSTRAÇÃO II. Tempo cirúrgico do método da constrição visual.

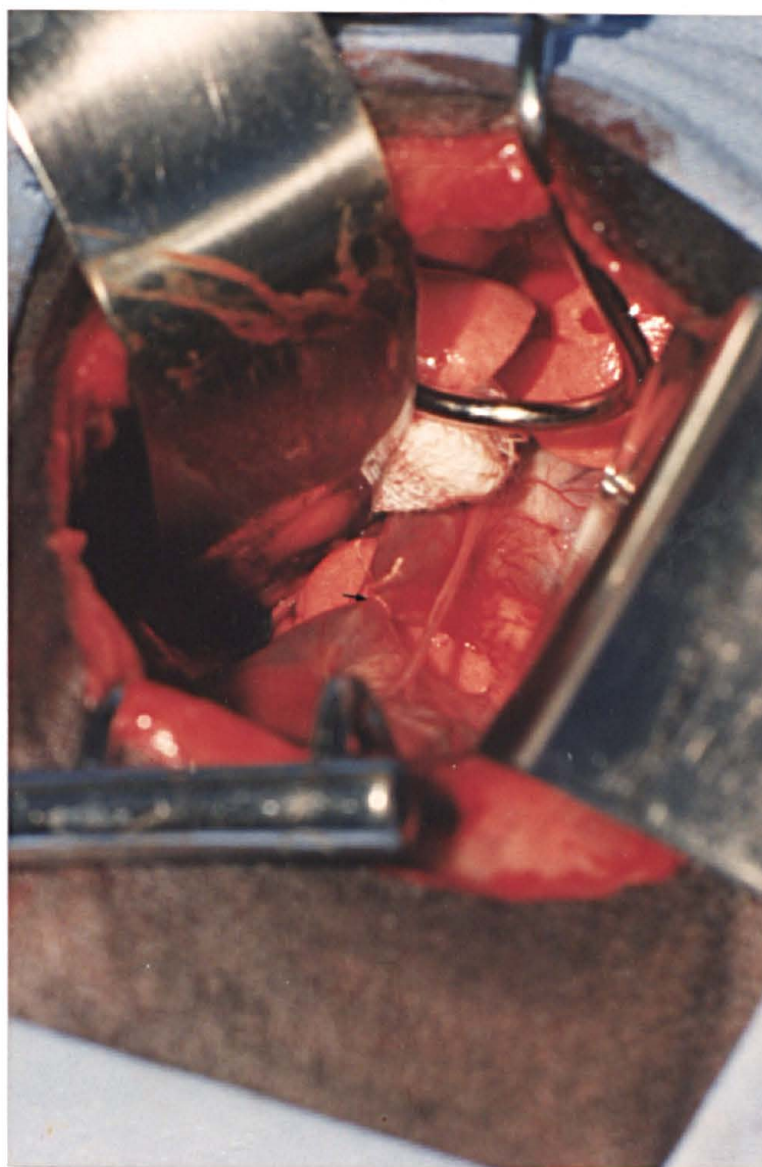


ILUSTRAÇÃO III. Aspecto final da constrição de 50% pelo método de avaliação visual: seta.

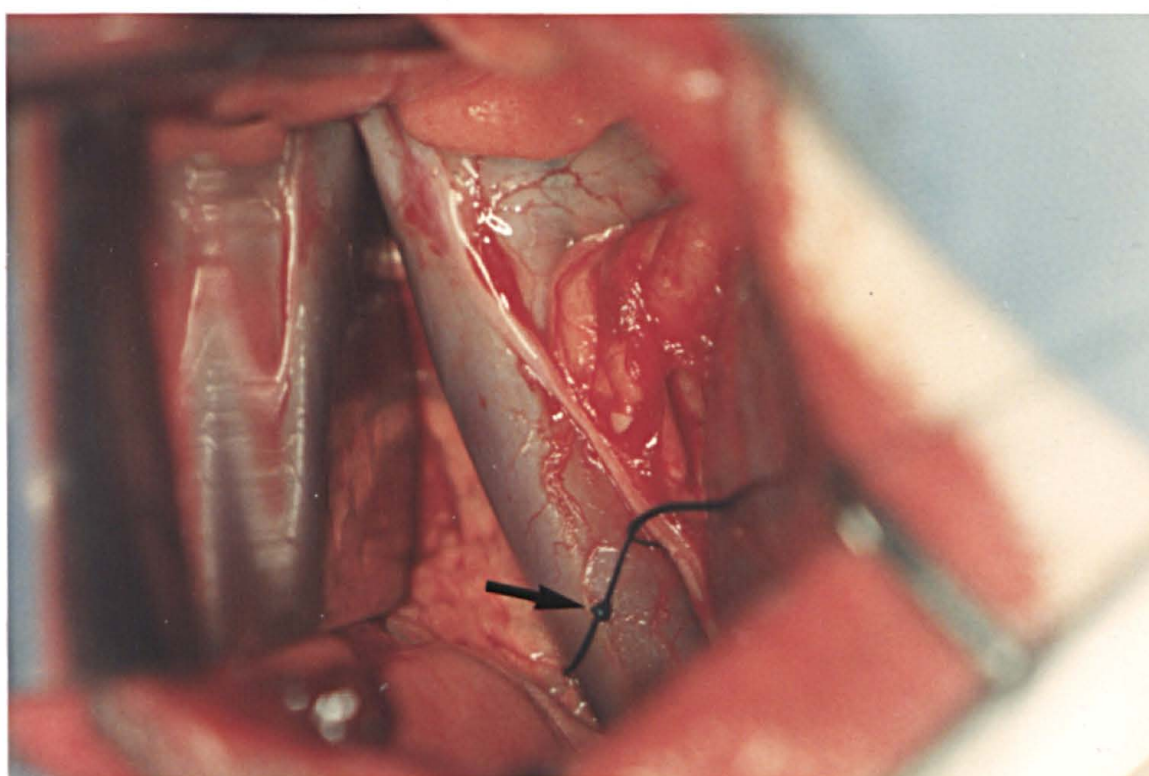


ILUSTRAÇÃO IV. Método de mensuração do perímetro da veia cava. A seta indica o nó de referência.

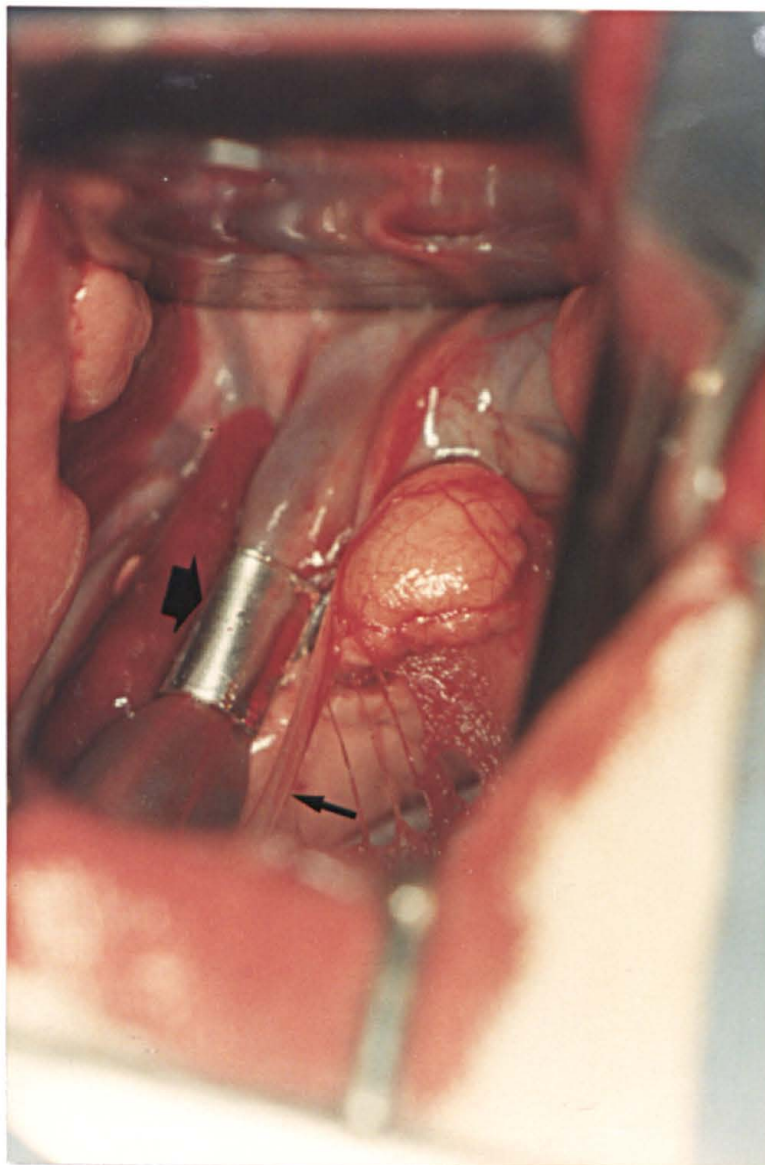


ILUSTRAÇÃO V Aspecto final da constrição por anel. A seta grande indica o anel e a seta pequena o nervo frênico.

V. RESULTADOS

V RESULTADOS

Todos os cães foram acompanhados pelo prazo mínimo de 20 dias após a intervenção cirúrgica. Foram submetidos a avaliação clínica, para a detecção da ascite: ganho de peso, aumento da circunferência abdominal e percussão abdominal. Três cães foram submetidos a punção abdominal e o líquido ascítico enviado para análise laboratorial. Um cão ao acaso foi sacrificado para estudo anatomopatológico.

GRUPO A

A taxa de mortalidade deste grupo foi de 69% perfazendo 11 (onze) cães. Dois cães morreram durante o ato operatório e 7 cães morreram no pós-operatório imediato sem recobrem os reflexos totalmente. Dois cães (cão n. 4 e n.11) morreram respectivamente no 2 e 4 dia de pós-operatório. Os exames pós-mortem revelaram características sugestivas de alteração hemodinâmica: os vasos mesentéricos estavam ingurgitados, o baço e o fígado congestos, havia áreas hemorrágicas no mesentério e parede intestinal. Em ambos havia líquido sero-sanguinolento na cavidade abdominal. Os pulmões achavam-se congestos e havia pequena quantidade de líquido sanguinolento na cavidade torácica do cão n. 11. O estudo anatomopatológico de um segmento do fígado do cão n. 11 demonstrou zonas de hemorragia no parênquima hepático mais presentes na região centro lobular. Três cães demonstraram clinicamente a presença de ascite. O cão n. 5 foi submetido a

punção abdominal, revelando o líquido ascítico com alta concentração de proteína, prevalecendo a globulina sobre a albumina, presença de hemácias e polimorfonucleares. Dois cães não desenvolveram ascite até o 30. dia de pós-operatório.

GRUPO B

Neste grupo foram estudados 15 cães. Houve uma mortalidade total de 13% correspondente a 2 cães.

Os cães morreram no pós-operatório imediato. As necrópsias realizadas nestes cães (n. 3 e 4) cães também apresentaram alterações sugestivas de transtornos hemodinâmicos: baço e fígado congestos e ingurgitamento dos vasos mesentéricos.

Nos 12 cães sobreviventes, evidenciava-se a presença de ascite, pela palpação e percussão, já no 10. dia do pós-operatório. Não havia porém progressão positiva do peso e da circunferência abdominal. Estes parâmetros se tornaram bem evidentes no 20. dia quando foram tomadas novas medidas. (Tabelas 3 e 4).

Dois cães (n. 2 e n. 7) foram submetidos à punção no 10. e 20. dia de pós-operatório, respectivamente. Em ambos o estudo laboratorial demonstrou a prevalência da globulina sobre a albumina, presença de hemácias e polimorfonucleares.

Um cão foi sacrificado no 20. dia de pós-operatório. Durante a necropsia foram colhidos aproximadamente 1.500 ml de líquido ascítico de coloração amarela clara. Não havia sinais bem evidentes de circulação colateral, além da congestão hepática e esplênica. O estudo anátomo patológico de

um segmento de figado demonstrou: grande distensão sinusoidal, congestão centro lobular intensa, discreta necrose peri centro lobular e início de fibrose portal.

TABELA 1 PESO

GRUPO A

CAO N.	PESO PRE-OPERATÓRIO	PESO 20. DIA
3	8.500 g	8.400 g
5	9.300 g	10.800 g
6	7.400 g	8.500 g
14	6.900 g	8.000 g
15	6.300 g	6.400 g

TABELA 2 - CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL

GRUPO A

	CIRUCUNFERENCIA	CIRCUNFERENCIA
CAO	ABDOMINAL	ABDOMINAL
---	INICIAL	20. DIA
3	40 cm	39 cm
5	42 cm	51 cm
6	40 cm	49 cm
14	37 cm	48 cm
15	38 cm	37 cm

TABELA 3 PESO - GRUPO B

CAO	PESO INICIAL	PESO 10. DIA	PESO 20. DIA
1	8.600 g	8.400 g	9.800 g
2	6.800 g	6.700 g	7.500 g
3	7.300 g	- -	- -
4	9.000 g	- -	- -
5	5.700 g	5.800 g	6.900 g
6	8.400 g	8.500 g	10.300 g
7	10.200 g	1.000 g	9.800 g
8	7.300 g	7.400 g	9.000 g
9	6.700 g	6.800 g	8.100 g
10	7.800 g	7.800 g	8.900 g
11	8.500 g	8.800 g	10.200 g
12	6.900 g	6.800 g	7.900 g
13	9.200 g	9.100 g	11.100 g
14	8.600 g	9.000 g	12.200 g
15	9.600 g	9.700 g	11.100 g

TABELA 4 CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL
GRUPO B

CAO	CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL INICIAL	CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL DEZ DIAS	CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL VINTE DIAS
1	42 cm	41 cm	47 cm
2	36 cm	34 cm	40 cm
3	- -	- -	- -
4	- -	- -	- -
5	38 cm	39 cm	47 cm
6	42 cm	41 cm	50 cm
7	48 cm	49 cm	45 cm
8	40 cm	41 cm	51 cm
9	38 cm	37 cm	43 cm
10	40 cm	41 cm	45 cm
11	42 cm	43 cm	49 cm
12	39 cm	38 cm	45 cm
13	42 cm	44 cm	52 cm
14	42 cm	47 cm	56 cm
15	45 cm	48 cm	53 cm



ILUSTRAÇÃO VI Distensão abdominal por ascite: 20. dia do
após-operatório.

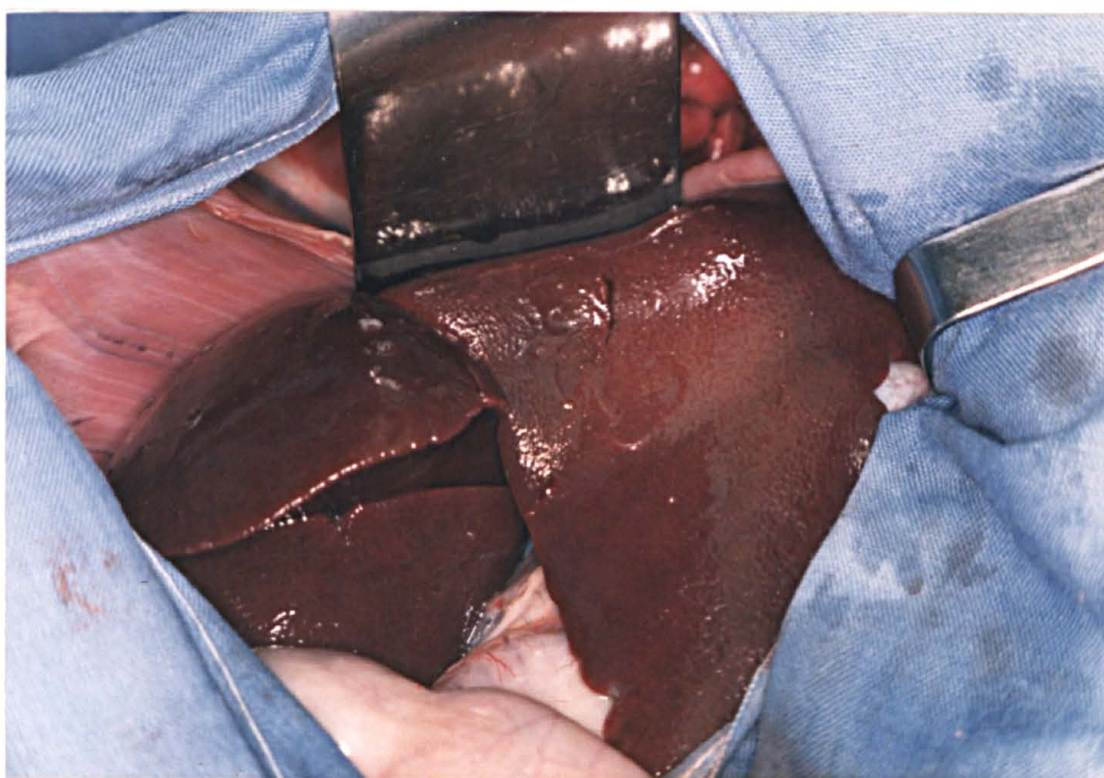


ILUSTRAÇÃO VII. Congestão hepática e esplênica após constrição da veia cava inferior.

VI. DISCUSSÃO

VI DISCUSSÃO

Diferentes métodos objetivando a produção de ascite experimental em cães foram preconizados, conforme pode-se observar na revisão bibliográfica. O bloqueio venoso aferente ou aferente do fígado é o principal procedimento para o surgimento rápido da ascite.

Os modelos que requerem acesso à cavidade peritoneal, favorecem o aparecimento de aderências, concentrações indesejáveis de hemácias e fibrina, criando condição inadequada para testar válvulas de derivação. Entre estes destacam-se os modelos que atuam sobre as veias hepáticas, - que apresentam índice de mortalidade acima de 50% (57,58) - e os modelos que atuam sobre a veia porta e que requerem a associação de um estado artificial de hipoproteïnemia para o aparecimento da ascite (80). Já, a constrição parcial da veia cava inferior no seu segmento supradiafragmático consagrou-se pela facilidade técnica, rapidez na produção de ascite e baixa taxa de mortalidade (47,70,92).

Para as finalidades propostas, ou seja, derivação peritônio-jugular, os modelos de constrição da veia cava inferior, embora não reproduzam as alterações do parênquima hepático dos humanos, são consideradas ideais por não sofrerem quaisquer tipo de traumatismo abdominal.

Resultados foram conseguidos com constrições que variam de 50% a 80% do diâmetro da veia cava (22,39,70,92). O índice de sucesso no aparecimento da ascite foi favorável.

Como é grande a variação na percentagem de constrição, optou-se pelo estudo em um grupo de cães onde esta avaliação era realizada visualmente, buscando-se a simplicidade técnica nessa conduta.

Nesse grupo o índice de mortalidade e o insucesso na produção de ascite pode ser atribuído a constrição inadequada da veia cava inferior, pois os cães durante o ato operatório apresentavam taquicardia e queda da tensão arterial e os achados de necropsias demonstraram sinais sugestivos de alteração hemodinâmica. Não existem evidências dessas mortes estarem relacionadas a alterações respiratórias ou ao ato anestésico; os achados pulmonares das necropsias não apresentaram atelectasia ou congestão que pudessem justificar a morte desses cães e a segurança do ato anestésico pôde ser controlada pelos cães do grupo B, que receberam o mesmo tipo de anestesia e onde a taxa de mortalidade foi aceitável.

Dois cães (n. 3 e n. 15) não desenvolveram ascite quando submetidos a constrição visual, em nova toracotomia constatou-se a permanência das constrições anteriores, sendo submetidos então a constrição por anéis, com mensuração, o que ocasionou o desenvolvimento de ascite.

A mortalidade encontrada nesse grupo A não pode ser comparada aos resultados da literatura, por omissão de dados dos autores.

Entretanto, a mortalidade, elevada por um lado, e o índice de insucesso na produção de ascite por outro, tornam o método de estimativa visual desaconselhável.

Ao contrário, no grupo B os resultados foram

uniformes e a mortalidade foi pequena 13% (2 cães). Esses resultados são próximos aos de LEE (40) cuja mortalidade foi nula.

No início da série houve dificuldade na moldagem e fechamento dos anéis, pela resistência do alumínio, o que pode ter determinado a constrição demasiada da veia cava inferior e provocado a morte de 2 cães, cujas necrópsias apresentaram congestão hepática e esplênica. A dificuldade foi resolvida com a exposição das tiras de alumínio diretamente no fogo.

Clinicamente a ascite podia ser detectada no 2. ou 3. dias, por manobras de palpação e percussão abdominal. No 10. dia do pós-operatório, os sinais clínicos de ascite eram mais evidentes. As discretas variações no peso e na circunferência abdominal, para mais ou para menos, em relação ao dia da operação, podem estar relacionados ao estado de desnutrição principalmente proteico (47). Logo esses parâmetros não traduzem com fidelidade, a presença de ascite, no 10. dia de pós-operatório. Contudo, no 20. dia de pós-operatório a correlação positiva torna-se mais evidente.

VII. CONCLUSIONS

VII CONCLUSÕES

1. O acesso torácico à veia cava inferior é simples, seguro e evita a modificação anatômica da cavidade abdominal.
2. A variação na constrição da veia cava inferior por avaliação visual, resultou em significativo índice de mortalidade e de insucesso na produção de ascite.
3. A redução em 50% do perímetro da veia cava inferior, pelo método dos anéis de alumínio (Grupo B) tem baixo índice de mortalidade e promove a ascite como fenômeno clinicamente evidente.

VIII - SUMMARY

The purpose of this experimental work was to produce ascite in dogs without entering the abdominal cavity to study peritoneovenous shunt valves.

Partial constriction of the inferior vena cava was done just above the diaphragm through thoracotomy employing two different techniques.

In the first group with 16 dogs, the inferior vena cava constriction was done using partial ligation with cotton thread and just visual avaliation to reach 50 to 70 % of constriction of their original diameter. In this group 11 dogs died (68%); 2 dogs until 30 days post operation did not develop ascites and 3 dogs developed clinically proved ascites. Post-mortem examination showed hemodynamic alterations sufficient to explain the high mortality in this group.

In the second group, with 15 dogs, the constriction was done applying an aluminium ring built up during the procedure with the half perimeter of the inferior vena cava previously measured with a thread. Only two dogs (13%) died. Clinically demonstrated ascites developed in the 13 dogs that survived.

This technique of inferior vena cava constriction is safe and efficient of produce experimental ascites.

IX REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ANDRADE, N.P. & TORRES, P.R.R. Ascite São Paulo, Escolas Profissionais Salesianas, 1979.
2. ARMSTRONG, C.D. & RICHARDS, V. Results of long term experimental constriction of the hepatic veins in dogs. Arch. Surg. 48:472-7, 1944.
3. ARROYO, V.; BADALAMENTI, S.; GINES, P. Pathogenesis of ascites in cirrhosis. Minerva Med., 78:645-50, 1987.
4. ARROYO, V. & GINES, P. Fisiopatologia de la ascitis en la cirrosis: Um problema multidisciplinario. Rev. Clin. Esp., 181:233-4, 1987.
5. BENOIT, J.N.; WOMACK, W.A.; HERNANDEZ, L.; GRANGER, D.N. "Forward" and "Backward" flow mechanisms of portal hypertension, relative contribution in the rat model of portal vein stenosis. Gastroenterology, 89: 1092-6, 1985.
6. BERMAN, J.K. & HULL, J.E. Experimental ascites its production and control. Surgery, 32: 67-75, 1952.
7. BOLLIGER, A. & INGLIS, K. Experimental liver disease

produced by x-ray irradiation of the exposed organ. J. Pathol. Bacteriol., 36:19-29, 1933.

8. BOLLMAN, J.L. The influence of diet in the experimental production of ascites. Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 3:137-43, 1928.
9. BOLTON, C. The experimental production of uncompensated heart disease with especial reference to the pathology of dropsy. J. Pathol. Bacteriol., 2:67-86, 1903.
10. ----- An experimental study of the pathology of cardiac dropsy and its relation to that of local venous obstruction. J. Pathol. Bacteriol., 14:49-89, 1909.
11. ----- Further observations on the pathology of cardiac dropsy. J. Pathol. Bacteriol., 20:290-326, 1915/6.
12. ----- The pathological changes in the liver resulting from passive venous congestion experimentally produced. J. Pathol. Bacteriol., 19:258-66, 1914.
13. BOLTON, C. & BARNAND, W.G. The pathological occurrences in the liver in experimental venous stagnation. J. Path. Bacteriol., 34:701:9, 1931.

14. ----- Proliferation of endothelium on the liver in
experimental venous stagnation. J. Pathol. Bacteriol.,
31:45-8, 1928.

15. CAIN, J.C.; GRINDLAY, J.H.; BOLLHAN, J.L.; FLOCK, E.V.;
MANN, F.C. Lymph from liver and thoracic duct, an
experimental study. Surg. Gynecol. Obstet., 85:559-63,
1947.

16. CASTRO E SOUSA, F.; BOUCQUEY, B., FRANCO, D.; CHAMPAGNE, C.;
BISMUTH, H. Induction experimentale d'une ascite
irréversible chez le chien. Ann. Chir., 35:40-3,
1981.

17. CHILD, C.G.; HOLSWADE, G.R.; McCLURE Jr., R.D.; GORE, A.L.;
O'NEILL, E.A. Pancreaticoduodenectomy with resection of
the portal vein in the macaca mulatta monkey and in mam.
Surg. Gynecol. Obstet., 94:31-45, 1952.

18. CHILD, C.G.; MILNES, R.F.; HOLSWADE, G.R.; GORE, A.L. Sudden
and complete occlusion of the portal vein in the macaca
mulatta monkey. Ann. Surg. 132:475-95, 1950.

19. CROSS, F.S.; RAFFUCCI, F.C.; TOON, R.W.; WANGENSTEEN, O.H.
Effect of complete hepatic vein ligation on portal
pressures and ascites formation in dogs with porta-caval
shunts. Soc. Exp. Biol. Med., 82:505-9, 1953.

20. DAVID, C.; BOLLMAN, J.L.; GRINDLAY, J.H.; HALLENBECK, G.A. An experimental study of the effectiveness of the portal vein as a hepatic outflow tract. Surg. Gynecol. Obstet., 67-70, 1963.
21. DRAGSTEDT, L.R. Gradual obliteration of the portal vein as a substitute for eck-fistula. Science, 73:315, 1931.
22. DRAPANAS, T.; SCHENK, W.G.; POLLACK, E.L.; STEWART, J.O.. Hepatic hemodynamics in experimental ascites. Ann. Surg., 152:705-16, 1960.
23. DUMONT, A. E. & MULHOLLAND, J.H. Effect of thoracic duct to esophagus shunt in dogs with vena caval constriction. Am. J. Physiol., 204:289-90, 1963.
24. ENQUIST, I.F.; AIELLO, R.G.; LEVOWITZ, B.S.; IKEZONO, E. An attempt to determine the source of experimental ascitic fluid. Surg. Forum, 9:561-5, 1958.
25. GILLMAN, T. & CHAIKOFF, I.L. Pathogenesis of experimental hepatic fibrosis and cirrhosis in the dog. Arch. Pathol., 48:67-84, 1949.
26. GLIEDMAN, M.L.; GIRARDET, R.E.; SCHWARTZ, A.; RYZOFF, R.;

- LERNER, B.; KARLSON, K.E. Hepatic vascular anatomy and manometry in experimental biliary obstruction and ascites. Surg. Gynecol. Obstet., 119:749-57, 1964.
27. GUZMAN, E.; WIGNESS, B.D.; DORMAN, F.D.; ROHDE, T.D.; BUCHWALD, H. A new peritoneovenous shunt. Surgery, 100: 691-6, 1986.
28. GYSIN, J. & FANDEUR, T. Ascites production in the squirrel monkey (*Saimiri Sciureus*). J. Immunol. Methods, 43: 193-7, 1981.
29. HAHN, P.F.; JACKSON, M.A.; GOLDIE, H. Liver Cirrhosis with ascites, induced in dogs by chronic massive hepatic irradiation with radioactive colloidal gold. Science, 114: 303-5, 1951.
30. HASHMONAI, M.; SACHMECHI, I.; VOGEL, B.; SCHRAMEK, A. A modified technique for producing ascites experimentaly. Isr. J. Med. Sci., 18:655-7, 1982.
31. HASTBACKA, J. & KALIMA, T.V. A new method for the production of experimental ascites in dog. Ann. Chir. Gynecol. Fenn., 62:59-62, 1973.
32. HYATT, R.E.; LAWRENCE, G.H.; SMITH J.R. Observations on the

origin of ascites from experimental hepatic congestion. J. Lab. Clin. Med. 45:274-80, 1955.

33. HYATT, R.E. & SMITH J.R. The mechanism of ascites. Am. J. Med., 6:434-48, 1954.
34. KERSHNER, D.; HOOTON, T.C.; SHEARER, E.M. Production of experimental portal hypertension in the dog. Arch. Surg., 53:425-34, 1946.
35. KLING, S. & ALLEN, P.B.R. The effects of gradual complete occlusion of the hepatic veins. Surg. Forum, 9:550-3, 1958.
36. KOBAC, M.W. Experimental surgery of hepatic cirrhosis. Int. Abstr. Surg., 102:521-44, 1956.
37. KUNKEL, H.G. & EISENMENGER, W.J. Increased portal pressure and ascites in rats following ligation of portal vein. Proc. Soc. Exp. Biol., 71: 212-3, 1949.
38. LAUFMAN, H.; GRAIG, R.L.; FURRT Jr, W.E. Reciprocal hydrostatic relationship between the portal and caval systems: its application to the problem of ascites. Surg. Forum: 158-60, 1951.
39. LAUFMAN, H.; FURR Jr, W.E.; ROSS, A.; CRAIG, R.L.; BERNAHARD,

V. Partial occlusion of the portal vein in experimental ascites. Arch Surg.:886-93, 1952.

40. LEE, S.H. The production of experimental ascites and experiences in treatment with the rectus wick operation. Surg. Forum:557-61, 1958.

41. LEVY, M. Sodium retention and ascites formation in dogs with experimental portal cirrhosis. J. Physiol., 233:572-85, 1977.

42. ----- Sodium retention in dogs with cirrhosis and ascites: efferent mechanisms. Am. J. Physiol., 233:586-92, 1977.

43. LEVY, M. & WEXLER, M.J. Renal sodium retention and ascites formation in dogs with experimental cirrhosis but without portal hypertension or increased splanchnic vascular capacity. J. Lab. Clin. Med., 91:520-36, 1978.

44. LEVY, M.; WEXLER, M.J.; McCaffrey, C. Sodium retention in dogs with experimental cirrhosis following removal of ascites by continuous peritoneovenous shunting. J. Lab. Clin. Med., 94:933-46, 1979.

45. MADDEN, J. W.; GERTMAN, P.M.; PEACOCK Jr., E.E. Dimethylnitrosamine-induced hepatic cirrhosis: A new canine model of an ancient human disease. Surgery, 68:260-8, 1970.
46. MALLET-GUY, P.; DEVIC, G.; FEROLDI, J.; DESJACQUES, P. Etude expérimentale des ascites. Lyon Chir., 49: 153-71, 1954.
47. MCKEE, F.W.; HYATT, R.E.; WILT Jr, W.G.; TISHKOFF, G.H.; WHIPPLE, G.H. Protein metabolism and exchange as influenced by constriction of the vena cava. J. Exp. Med., 447-59, 1949.
48. MCKEE, F. W.; SCHILLING, J.A.; TISHKOFF, G.H.; HYATT, R.E. Experimental ascites, effects of sodium chloride and protein metabolism of dogs with constricted inferior vena cava. Surg. Gynecol. Obstet., 89:529-40, 1949.
49. MCKEE, F.W.; SCHLOERB, P.R.; SCHILLING, J.A.; TISHKOFF, G.H.; WHIPPLE, G.H. Protein metabolism and exchange as influenced by constriction of the vena cava. J. Exp. Med., 87:457-71, 1948.
50. McKIBBIN, J.M.; THAYER, S.; STARE, F.J. Choline deficiency studies in dogs. J. Lab. Cli. Med., 29:1109-22, 1944.
51. MAZZACCA, G.; BIANCO, A.R.; BUDILLON, G.; PERILLO, N. The

source of ascitic fluid in experimental cirrhosis in the rat. Path. Microbiol., 42:66-9, 1975.

52. MILNES, R.F. & CHILD, C.G. Acute occlusion by ligature of the portal vein in the "Macacus rhesus" Monkey. Proc. Soc. Exp. Biol., 332-4, 1949.
53. MORITZ, E.; KREUZER, W.; SCHENK Jr, W.G. Studies in experimental canine cirrhosis: hemodynamic alterations with emphasis on degree of spontaneous porto-systemic shunting. Ann. Surg., 174:503-6, 1973.
54. NIELUBOWICZ, J.; OLSZEWSKI, W.; SZYFELBEJN, S. A method for production of experimental portal hypertension and ascites. J. Cardiovasc. Surg., 6:72-5, 1965.
55. NIX, J.T.; MANN, F.C.; BOLLMAN, J.L.; GSRINDLAY, J.H.; FLOCK, E.V. Alterations of protein constituents of lymph by specific injury to the liver. Am. J. Physiol., 164:119-22, 1951.
56. OLIVEIRA, P.R. & COCHLAR, V. Ascite. Ars Cvrandi., 21:36-52, 1988.
57. ORLOFF, M.J.; BADDELEY, R.M.; ROSS, T.H.; NUTTING, R.O.; THOMAS, H.S.; HALASZ, H.A.; SLOOP, R.O. Experimental ascites: V. Production of hepatic outflow block and ascites with a hepatic vein choker. Ann. Surg., 161:258-62, 1965.
58. ORLOFF, M.J. & SNYDER, G.B. Experimental ascites: I. Pro-

duction of ascites by gradual occlusion of the hepatic veins with an internal vena cava cannula. Surgery, 50:789-97, 1961.

59. ORLOFF, M.J.; SPITZ, B.R.; WALL, M.H.; THOMAS, H.S.; HALASZ, M.A. Experimental ascites. IV. Comparison of the effects of end-to-side portocaval shunts on intractable ascites. Surgery, 56:784-99, 1964.
60. ORLOFF, M.J.; WALL, M.H.; HICKMAN, E.B.; SPITZ, B.R. Experimental ascites III - Production of ascites by direct ligation of hepatic veins. Surgery, 54:627-39, 1963.
61. ORLOFF, M.J.; WRIGHT, P.W.; DEBENEDETTI, M.J.; HALASZ, N.A.; ANNETS, D.L.; MUSICANT, M.E.; GOODHEAD, B. Experimental ascites: VII. The effects of external drainage of the thoracic duct on ascites and hepatic hemodynamics. Arch. Surg., 93:119-30, 1966.
62. PARSONS; H.G., & HOLMAN, E. Experimental ascites. Surg. Forum:251-8, 1950.
63. PECK, M.E. & GROVER, R.F. Cardiovascular responses to acute ligation of portal vein. Arch. Surg. 64:665-80, 1952.
64. POLAK, M. Ascite. São Paulo, Farmasa, 1987.

65. ROCCO, V. K. & WARE, A.J. Cirrhotic ascites, pathophysiology, diagnosis and management. Ann. Int. Med., 105:573-85, 1986.
66. ROUSSELOT, L.M. & THOMPSON, W.P. Experimental production of congestive splenomegaly. Proc. Soc. Exp. Biol., 40:705-8, 1939.
67. SCHILLING, J.A.; McCOORD, A.B.; CLAUSEN, S.W.; TROUP, S.B.; McKEE, F.W. Experimental ascites: Studies of electrolyte balance in dogs with partial and complete occlusion of the portal vein and of the vena cava, above and below the liver. J. Clin. Invest., 31: 702-10, 1952.
68. SCHILLING, J.A.; McKEE, F.W.; WILT, W. Experimental hepatic-portal arteriovenous anastomoses. Surq. Gynecol. Obstet., 90:473-80, 1950.
69. SHERLOCK, S. Doenças do figado e do sistema biliar 5. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1978.
70. SHIZGAL, H.M. & GUTELIUS, J.R. The role of the subclavian-vein thoracic duct junction in experimental ascites. Ann Surg., 169:519-24, 1969.
71. SILVER, C.E.; AQUILIZAN, H.A.; HURWITT, E.S. Experimental ascites. Arch. surq., 89:428-33, 1964.
72. SIMONDS, J.P. & BRANDES, W.W. The effect of obstruction of

the hepatic veins on the systemic circulation. Am. J. Physiol., 72:320-3, 1925.

73. STARLING, E.H. The influence of mechanical factors on lymph production. J.Physiol., 16:224-67, 1984.

74. STONE, P.W. & MURPHY Jr, R.A. A method for experimental production of gradual occlusion of the portal vein. Proc. Soc. Exp. Biol., 72:255-9, 1949.

75. SZABO, G.; MAGYAR, Z.; SERENY, P. Lymphatic drainage of the peritoneal cavity in experimental ascites. Acta Med. Acad. Scient. Hung., 32:337-48, 1975.

76. TAYLOR, F.W. Experimental portal hypertension. Ann. Surg., 146:683-90, 1957.

77. UNIKOWSKY, B.; WEXLER, M.J.; LEVY, M. Dogs with experimental cirrhosis of the liver but without intrahepatic hypertension do not retain sodium or form ascites. J. Clin. Invest. 72:1594-604, 1983.

78. VOLWILER, W. A comparison of two types of experimental ascites. Proc. Mayo Clin., 25:31-3, 1950.

79. VOLWILER, W.; GRINDLAY, J.H.; BOLLMAN, J.L. Chronic portal

vein obstruction in dogs from silica cirrhosis.
Gastroenterology, 24:405-13, 1953.

80. ----- The relation of portal vein pressure to the formation of ascites - an experimental study. Gastroenterology, 14:40-55, 1950.

81. WAHI, P.N. Diet and cirrhosis of the liver. Arch. of Pathol., 47:119-52, 1949.

82. WANGENSTEEEN, D.H. & SCOTT, H.G. Collapse following sudden decompression of the distended abdomen. Arch. Surg., 16:144-52, 1928.

83. WARREN, K.S. & DEWITT, W.B. Production of portal hypertension and esophageal varices in the mouse. Proc. Soc. Exp. Biol., 98:99-101, 1958.

84. WHIPPLE, A.O. The problem of portal hypertension in relation to the hepatosplenopathies. Ann. Surg., 122:449-75, 1945.

85. WILES Jr., C.E.; SCHENK Jr., W.G.; LINDENBERG, J. The experimental production of portal hypertension. Ann. Surg., 136:811-7, 1952.

86. WITTE, C.L.; CHUNG, Y.C., WITTE, M.H., STERLE, O.F.; COLE,

- W.R. Observations on the origin of ascites from experimental extrahepatic portal congestion. Ann Surg., 170:1002-15, 1969.
87. WITTE, C.L.; WITTE, M.H.; COLE, W.R.; CHUNG, Y.C.; BLEISCH, V.R.; DUMONT, A.E. Dual origin of ascites in hepatic cirrhosis. Surg. Gynecol. Obstet., 129:1027-33, 1969.
88. WITTE, C.L.; WITTE, M.H.; DUMONT, A.E. Lymph imbalance in the genesis and perpetuation of the ascites syndrome in hepatic cirrhosis. Gastroenterology, 78:1059-68, 1980.
89. WITTE, C.L.; WITTE, M.H.; DUMONT, A.E.; FRIST, J.; COLE, W.R. Lymph protein in hepatic and experimental hepatic and portal venous hypertension. Ann. Surg., 168:567-77, 1968.
90. WITTE, M.H.; WITTE, C.L.; DUMONT, A.E. Progress in liver disease: physiological factors involved in the causation of cirrhotic ascites. Gastroenterology, 61:742-50, 1971.
91. ZIMMERMAN, H.M. & HILLSMAN, J.A. Chronic passive congestion of the liver. Arch. Pathol., 9:1154-63, 1930.
92. ZOTTI, E.; LESAGE, A.M.; BRADHAM, R.R.; NIGNONE, R.; SEALY, W.C.; YOUNG Jr., W.G. Prevention and treatment of experimentally induced ascites in the dog by thoracic duct-to-vein shunt. Surgery, 60:28-34, 1966.